

МЕТАБОЛИЧЕСКАЯ НАГРУЗКА ПРЕПАРАТОМ "ЛЕЙЦИН" И СОСТОЯНИЕ ИММУННОЙ И ЛИПИДТРАНСПОРТНОЙ СИСТЕМ

Витебский государственный
медицинский университет

Целью работы была оценка воздействия препарата "Лейцин" на состояние липидтранспортной системы и системы иммунитета у больных артериальной гипертензией и язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки.

Обращает на себя внимание рост практически всех параметров ЛТС после применения препарата. Уровень общего холестерина сыворотки крови больных ЯБДК после применения препарата "Лейцин" повышался ($p < 0,02$) и больные попадали в область легкой гиперхолестеринемии. Определен рост ХС ЛПНП ($2,6 \pm 0,23$ ммоль/л и $3,4 \pm 0,25$ ммоль/л соответственно, $p < 0,03$).

Наиболее значительный рост числа иммунокомпетентных клеток до и после применения препарата "Лейцин" отмечен при подсчете количества Т-активных лимфоцитов у больных ЯБДК ($24,9 \pm 1,92\%$ и $29,9 \pm 1,42\%$ до и после лечения соответственно, $p < 0,04$).

Следовательно, имеется связь между динамикой ЛТС и показателями системы иммунитета. Максимальные эффекты препарата следует ожидать у больных с выраженными метаболическими нарушениями; усиление анаболической активности способствует ускорению репаративных и регенерационных процессов.

ВВЕДЕНИЕ

Аминокислоты и их производные обладают широким спектром терапевтического действия, в том числе - противоопухолевой и иммунорегуляторной активностью [7, 8, 13]. Показано, что добавление L-лейцина и его производных *in vitro* увеличивает цитотоксическую активность

макрофагов в отношении человеческой карциномы RT4 [10], а их введение *in vivo* способствует увеличению иммунологической активности лимфоцитов периферической крови доноров [6, 9]. Незаменимость L-лейцина для организма млекопитающих, его метаболическое действие (активация синтеза белка и ДНК, транспорта мРНК, ингибирование протеолиза) и специфическая фармакологическая иммуномодуляторная активность его производных (бестатин), которые в процессе метаболической биотрансформации могут подвергаться превращениям с образованием свободного L-лейцина, также подтверждают вероятность наличия у него иммуномодулирующего эффекта. [1, 3, 5 11, 12].

Важное место в промежуточном обмене аминокислот отводится превращениям аминокислот с разветвленной углеводородной цепью (АРУЦ) – L-лейцину. L-изолейцину, L-валину, составляющим 20-25% всех аминокислот, поступающих с белковой пищей. L-лейцину среди АРУЦ принадлежит особая роль, поскольку доказано, что, в отличие от L-изолейцина или L-валина, он регулирует соотношение процессов синтеза и распада белков *in vivo*. Метаболизм этой аминокислоты тесным образом связан с функционированием глюкозо-аланинового цикла.

По химической природе L-лейцин является α -аминоизокапроновой кислотой. В организме млекопитающих L-лейцин практически не синтезируется. Суточная норма лейцина для человека -1,1 – 1,2 г – обеспечивается его поступлением в составе белковых пищевых продуктов. Метаболизм L-лейцина играет важную роль в цепи превращений аминокислот. Так, в скелетной мускулатуре человека содержится 4,5 кг белка, а около 50% входящих в его состав аминокислот представлено незаменимыми, до 20% которых составляют L-лейцин и АРУЦ [14].

Кроме того, L-лейцин принимает определенное участие в обмене липидов. Так, основным источником образования мевалоновой кислоты в мышечной ткани является лейцин. Биосинтез мевалоновой кислоты, в свою очередь, является первой стадией биосинтеза холестерина [2].

Целью нашей работы была оценка воздействия препарата "Лейцин" на состояние липидтранспортной системы и системы иммунитета у больных артериальной гипертензией и язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Нами ранее проведены клинические испытания препарата "Лейцин" [4]. Обследовано 26 больных артериальной гипертензией II ст. (АГ), из них 15 женщин в возрасте от 28 до 54 лет и 16 больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки (ЯБДК) в возрасте от 20 до 49 лет, из них 7 женщин. Диагноз ставился на основании общеклинического обследования, которое включало анамнез, ЭКГ с нагрузкой и без нее, ФГДС, общий и биохимический анализ крови.

У пациентов определяли общий холестерин (ОХ), холестерин липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП), холестерин липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП), триглицериды (ТГ), индекс атерогенности (ИА); показатели иммунного статуса: число лейкоцитов и лимфоцитов, Т-лимфоциты, В-лимфоциты, Т-активные, Т-хелперы, Т-супрессоры/цитотоксические.

Препарат "Лейцин" применяли у больных АГ и язвенной болезнью 12-ти перстной кишки по следующей схеме: ежедневный прием по 1,5 г 4 раза в день. Курсовое лечение - 10 дней. При проведении лечения следует отметить хорошую переносимость препарата.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Данные состояния липидтранспортной системы до и после применения препарата "Лейцин" у больных АГ представлены в таблице 1.

При анализе таблицы 1 обращает на себя внимание рост практически всех параметров ЛТС после применения препарата: общий холестерин ($5,4 \pm 0,11$ ммоль/л и $5,6 \pm 0,21$ ммоль/л соответственно), ХС ЛПНП ($3,4 \pm 0,16$ ммоль/л и $3,6 \pm 0,17$ ммоль/л соответственно), триглицериды ($1,8 \pm 0,20$ ммоль/л и $2,2 \pm 0,19$ ммоль/л соот-

ветственно), индекс атерогенности ($4,4 \pm 0,35$ и $4,5 \pm 0,27$ соответственно).

Данные состояния системы иммунитета до и после применения препарата "Лейцин" у больных АГ представлены в таблице 2.

Все показатели системы иммунитета до и после лечения лейцином соответствовали интервальным значениям нормы. Отмечается некоторое повышение числа общих Т-лимфоцитов ($60,9 \pm 1,47\%$ против $61,8 \pm 1,68\%$), активных Т-лимфоцитов ($26,7 \pm 0,83\%$ против $28,6 \pm 1,81\%$), что может свидетельствовать об усилении репаративных процессов. Уровни Т-хелперов и Т-супрессоров/цитотоксических практически не изменялись ($37,7 \pm 1,41\%$ против $37,1 \pm 1,54\%$ и $23,5 \pm 1,31\%$ против $24,3 \pm 1,26\%$ соответственно). Уровень В-лимфоцитов несколько понижался ($6,0 \pm 0,25\%$ против $5,7 \pm 0,28\%$).

Нами выявлена положительная корреляция между уровнем общего холестерина и Т-активными лимфоцитами ($r=+0,43$), Т-хелперами ($r=+0,51$), Т-супрессорами/цитотоксическими ($r=+0,43$) и отрицательная с В-лимфоцитами ($r=-0,60$).

Выявлены незначительные изменения в концентрации иммуноглобулинов сыворотки крови. Отмечается тенденция к снижению содержания IgG ($12,7 \pm 4,78$ г/л и $8,9 \pm 0,42$ г/л соответственно) и IgM ($1,3 \pm 0,54$ г/л и $1,1 \pm 0,57$ г/л соответственно), нарастание IgA ($4,1 \pm 1,11$ г/л и $5,2 \pm 0,85$ г/л соответственно).

Уровень общего холестерина сыворотки крови больных ЯБДК после применения препарата "Лейцин" достоверно повышался ($p<0,02$) и больные попадали в область легкой гиперхолестеринемии ($4,3 \pm 0,27$ ммоль/л против $5,29 \pm 0,25$ ммоль/л соответственно). На фоне практически неизмененного уровня ХС ЛПВП ($1,2 \pm 0,08$ ммоль/л против $1,3 \pm 0,12$ ммоль/л соответственно) имеет место достоверный рост ХС ЛПНП ($2,6 \pm 0,23$ ммоль/л и $3,4 \pm 0,25$ ммоль/л соответственно, $p<0,03$). Уровень триглицеридов возрастает незначительно ($1,1 \pm 0,15$ ммоль/л и $1,3 \pm 0,18$ ммоль/л соответственно). Индекс атерогенности так же имеет тенденцию к повы-

шению - $2,8 \pm 0,18$ и $3,5 \pm 0,26$ до и после лечения соответственно ($p=0,051$), (Табл. 3).

Изменения системы иммунитета у больных ЯБДК до и после применения препарата "Лейцин" представлено в таблице 4.

Наиболее значительный рост числа иммунокомпетентных клеток до и после применения препарата "Лейцин" отмечен при подсчете количества Т-активных лимфоцитов ($24,9 \pm 1,92\%$ и $29,9 \pm 1,42\%$ до и после лечения соответственно, $p < 0,04$). Незначительно возросло количество Т-лимфоцитов общих ($59,1 \pm 2,58\%$ и $61,5 \pm 2,15\%$ соответственно), Т-хелперов ($34,7 \pm 1,34\%$ и $36,4 \pm 1,02\%$ соответственно), Т-супрессоров/цитотоксических ($20,7 \pm 2,73\%$ и $23,2 \pm 6,85\%$ соответственно). Более выражен подъем числа В-лимфоцитов ($7,8 \pm 1,48\%$ и $10,0 \pm 2,83\%$ соответственно, $p=0,07$).

ВЫВОДЫ

Имеется определенная связь между динамикой ЛТС и показателями системы иммунитета. Увеличением концентрации общего холестерина и холестерина ЛПНП на фоне лечения может свидетельствовать об анаболических эффектах препарата "Лейцин" на печень. Такой феномен может быть объяснен повышенным включением углеродного скелета в состав ацетил КоА и затем, в биосинтез холестерина. С учетом вышесказанного, максимальные эффекты препарата следует ожидать у больных с выраженными метаболическими нарушениями. Полученные нами результаты следует признать позитивными, поскольку усиление анаболической активности способствует ускорению репаративных и регенерационных процессов. Можно ожидать подобных эффектов не только у больных ЯБДК, но и у пациентов с другими заболеваниями, при которых требуется усиленная регенерация тканей. Следует обратить внимание на осторожное применение препарата "Лейцин" у пациентов с исходно повышенным уровнем холестерина в сыворотке крови.

ЛИТЕРАТУРА

1. Западнюк В.И., Купраш Л.П., Зайка М.С. Аминокислоты в медицине, Киев: Здоров'я, 1982, 200 с.;
2. Климов А.Н., Никульчева Н.Г. Липиды, липопротеиды и атеросклероз.- "Питер".- С.-Петербург.- 1995.-298 с.
3. Курбат Н.М., Нефедов Л.И., Куваева З.И., Курбат М.Н. Аминокислота лейцин и ее производные: фармакологические свойства и применение// Весці АН Беларусі, 1997, N 5, 7-12 с.
4. Юпатов Г.И., Васильева Н.Н., Рудько Л.А., Адамович Ж.Г., Забелло С.Г., Павлова И.А.. Результаты клинических испытаний препарата "Лейцин"//Сб. научных трудов "Теоретические и практические аспекты медицины".- Витебск.- 1998.- с. 241-243.
5. Antoni F., Csuka I., Hrabak A. et al. // Acta Biochim. Biophys. Hung., 1989, v.24, N 4, P. 299-311.;
6. Dietrich J., Hou X., Wegener A.M. et al. Molecular characterization of the dileucine-based internalization motif of the T-cell receptor// J. Biol. Chem., 1996, v. 271, N19, P. 11441-11448
7. Medina M.A., Sanches F., Marques F.J. Glutamine and glucose as energy substrates for Ehrlich ascites tumor cells//Bioche.int.,1988,v.16., n2, p. 339-347;
8. Kato S. Cytotoxicity of L-glutamate on the C6 glioma cells//Jap.J.Physiol., 1990, v. 40, p. 25-35.
9. Kiem H. P., Leisenring W., Raff R. et al. Failure of recombinant stem cell factor to enhance engraftment of L-leucyl-L-leucine methyl ester treated canine marrow after irradiation [letter]//Blood., 1996, v. 88,N 5, P. 1896-1897;
10. Konur A., Krause S.W., Rehli M. Et al. Human monocytes induce cell line to secrete high amounts of nitric oxide// J.Immunol., 1996,v.157,N5, P. 2109-2115.
11. Melville S., McNuclan M.A., McHardy K.S. The role of degradation of the acute control of protein balance in adult man: failure of feeding to stimulate protein synthesis as assessed by L-[C14]-Leucine infusion//Metabolism., 1988, v.38, N 3, P. 248-255;

12. Nylan W.L. Abnormalities in Amino Acid Metabolism in Clinical Medicine.- Connecticut: Nerevalk, 1984.-250 p.;

13. Souba W.W., Chen M.K., Sitren H.S. et al// Glutamine metabolism in cancer: alteration in nitrogen flux and nutritional strategies//Riv.Ital.Nutr.Parenter.Enter., 1991,v.9, N 2, p. 65-71.

14. Souba W.W., Pacitti A.J. How amino acids get into cells: mechanisms, models, menus and mediators// JPEN 1992, v.16, N 6, P. 569-578.

SUMMARY

G.I.YUPATOV

METHABOLIC TREATMENT OF "LEUCINE" DRUG AND IMMUNE AND LIPID-TRANSPORT SYSTEMS STATE

The main goal of investigation was to appreciate the action of drug "Leucine" on immune and lipid-transport (LTS) systems state in patients with arterial hypertension (AH) and chronic duodenum ulcer (CDU).

All of LTS parameters raised after leucine usage. The levels of common serum cholesterol in patients with CDU elevated after leucine treatment ($p < 0,02$) and patients develop light hypercholesterolaemia. The level of LDL-cholesterol was increased also ($2,6 \pm 0,23$ mmol/l and $3,4 \pm 0,25$ mmol/l, correspondently, $p < 0,03$).

The highest growth of immune cell quantity befor and after leucine treatment was noticed for T-active cells in patients with CDU ($24,9 \pm 1,92\%$ before treatment and $29,9 \pm 1,42\%$ after one, $p < 0,04$).

Therefore, we proved the close connections between LTS dynamics and IS parameters. Maximal effects of leucine preparation may be developed in patients with severe methabolic disorders, stimulation of anabolic activity potentiate reparation and regeneration processes.

Таблица 1

Состояние липидтранспортной системы до и после применения препарата
“Лейцин” у больных АГ

Показатели	ОХ ммоль/л	ХС ЛПВП ммоль/л	ХС ЛПНП ммоль/л	ТГ ммоль/л	ИА
До лечения (n=26)	5,4±0,11	1,1±0,05	3,4±0,16	1,8±0,20	4,4±0,35
После лечения (n=26)	5,6±0,21	1,1±0,08	3,6±0,17	2,2±0,19	4,5±0,27

Таблица 2

Состояние системы иммунитета до и после применения препарата “Лейцин” у
больных АГ

Показатели	Т- лимфоциты %	Т-активные %	Т-хелперы %	Т-супрессо- ры/цитотокси- ческие %	В- лимфоциты %
До лечения (n=26)	60,9±1,47	26,7±0,83	37,7±1,41	23,5±1,31	6,0±0,25
После лечения (n=26)	61,8±1,68	28,6±1,81	37,1±1,54	24,3±1,26	5,7±0,28

Таблица 3

Состояние липидтранспортной системы у больных ЯБДК до и после
применения препарата “Лейцин”

Показатели	ОХ ммоль/л	ХС ЛПВП ммоль/л	ХС ЛПНП ммоль/л	ТГ ммоль/л	ИА
До лечения (n=16)	4,3±0,27*	1,2±0,08	2,6±0,23*	1,1±0,15	2,8±0,18
После лече- ния (n=16)	5,2±0,25*	1,3±0,12	3,4±0,25*	1,3±0,18	3,5±0,26

Примечание: * - $p < 0,05$ между соответствующими группами

Таблица 4

Состояние системы иммунитета у больных ЯДБК до и после применения
препарата “Лейцин”

Показатели	Т-лимфоциты %	Т-активные %	Т-хелперы %	Т-супрессо- ры/цитотокси- ческие %	В- лимфоциты %
До лечения (n=16)	59,1±2,58	24,9±1,92*	34,7±1,34	20,7±2,73	7,8±1,48
После лече- ния (n=16)	61,5±2,15	29,9±1,42*	36,4±1,02	23,2±6,85	10,0±2,83

Примечание: * - $p < 0,05$ между соответствующими группами